

## 当院で今年経験したニューモシスティス肺炎の4症例

内科 濱田邦夫 大沼法友 堀川敬 長谷川敦  
消化器科 渡辺秀樹

要約：今年度上半期で比較的可れな疾患であるニューモシスティス肺炎(旧疾患名カリニ肺炎)を4例経験したので報告する。症例1は関節リウマチの72歳女性。インフリキシマブ、プレドニゾロン、メトトレキサート3剤での治療中に発症した。症例2は完全型ベーチェット病に関節リウマチを合併した62歳女性。インフリキシマブ投与と大動脈解離手術にともなうプレドニゾロンの一時的増量が重なる状況下で発症した。症例3は関節リウマチの61歳女性。プレドニゾロンとメトトレキサート2剤での治療中に発症した。症例4は悪性リンパ腫の80歳男性。化学療法(RCHOP)中に発症した。4症例ともST合剤治療によって治癒をえた。

### I、はじめに

ニューモシスティス肺炎(旧疾患名カリニ肺炎)は、*Pneumocystis jirovecii* による日和見感染症である。*P. jirovecii* は真菌に近い病原体であり、感染経路は明らかではないが、幼少時から肺に潜在的感染をしていると考えられている。大多数の人では *P. jirovecii* の感染は顕在化しないが、後天性免疫不全症候群(AIDS)、血液疾患、化学療法、長期ステロイド治療、長期免疫抑制剤治療などにより、CD4<sup>+</sup>Tリンパ球を中心とする細胞性免疫が障害された状況で感染が顕在化し、ニューモシスティス肺炎を発症することがある。比較的発症頻度の低い本疾患を、半年間で4例経験したので報告する。

### II、症例

**症例1：72歳女性。**61歳時に関節リウマチと診断され、他院でプレドニゾロン、メトトレキサート、インフリキシマブの3剤を中心とした治療を受けていた。2006年10月に肺炎および低血糖意識消失にて当院に緊急入院となった。この後、関節リウマチ、狭心症、2型糖尿病、気管支喘息などについて当院にて継続治療することとなった。2008年5月現在、関節リウマチはプレドニゾロン5mg/日、メトトレキサート8mg/週、インフリキシマブ200mg/8週で治療され、病態は安定していた。2008年5月下旬から感冒症状が出現、軽度の呼吸困難も自覚するようになったために予約外受診をした。胸部レントゲン写真では左下肺野に浸潤影の出現を認め、室内気呼吸でのSpO<sub>2</sub>は90%前後と低酸素状態であった。血液検査では白血球増多は認めなかったが、軽度の核左方移動が認められ、CRPの軽度上昇も認めた。胸部CTではびまん性に淡いスリガラス状影が認められた。入院後に施行された気管支肺泡洗浄では有意菌が検出されず、グロコット染色で *P. jirovecii* は同定されなかったが、細胞分画でマクロファージ27.4%、リンパ球39.4%、好中球33.2%とニューモシスティス肺炎に合致する所見であり、血中β-Dグルカン高値(66pg/ml)などからニューモシスティス肺炎と診

断、標準治療(ST合剤プレドニゾロン併用治療)によって治癒を得た。

**症例2：62歳女性。**46歳時にベーチェット病(完全型)および関節リウマチと診断された。48歳時に腸管ベーチェットを合併し、この時以来当院でプレドニゾロンとペンタサ内服を中心に治療されていた。2008年7月から、従来のプレドニゾロン11mg/日、メトトレキサート4mg/週に加えて、インフリキシマブ治療が導入された。インフリキシマブ200mg初回投与後に大動脈解離を発症し、他院で緊急手術を受けて一命を取り留めた。この際、手術にともなうベーチェット病の悪化を防ぐ意味で、プレドニゾロンが30mg/日に一時的に増量され、その後漸減されている。ニューモシスティス肺炎発症時にはプレドニゾロン投与量は15mg/日であった。8月5日に当院へ転院、リハビリテーションを進めていたが、8月下旬に微熱、咳嗽、労作時呼吸困難などが出現した。胸部CTにて両側びまん性(上肺野優位)にスリガラス状影が認められた。術後であり検査でのストレスを避けるため、気管支肺泡洗浄は施行せず、臨床症状および経過、β-Dグルカン高値(159pg/ml)などからニューモシスティス肺炎と診断、標準治療によって治癒を得た。

**症例3：61歳女性。**31歳時に関節リウマチと診断され、他院にて2型糖尿病、高脂血症などと併せて治療を受けていた。2008年8月の時点で関節リウマチは、プレドニゾロン5mg/日、サラゾスルファピリジン1000mg/日、メトトレキサート8mg/週の3剤で治療され、病態は安定していた。2008年8月16日から悪寒戦慄を伴って発熱が出現し、改善が得られないため8月25日に前院に入院となった。胸部レントゲン写真では右上肺野にスリガラス状の浸潤影が認められ、心陰影のシルエットサインも陽性であった。ニューモシスティス肺炎などが疑われるため、8月26日に急遽当院へ転院、直後に気管支肺泡洗浄を施行した。洗浄液の所見は症例1と同様、有意菌が検出されず、細胞分画でマクロファージ34.2%、リンパ球39.2%、好中球26.6%とニューモシスティス肺炎に合致する所見であった。また、血中β-Dグルカンが軽度高値(41pg/ml)を示したためニューモシスティス肺炎と診断、標準治療によって治癒を得た。

**症例4：80歳男性。**2008年8月に、胸のつかえ、左腹部痛、背部痛などを主訴に当院を初診、精査の結果、胃原発悪性リンパ腫：Diffuse large B-cell lymphoma：StageIVと診断された。9月1日より化学療法(R-CHOP：各薬剤の投与量は表1参照)を開始、3コースが終了直後の10月27日から乾性咳嗽、高熱、軽度の低酸素状態が出現した。胸部CTでは全肺にわたるスリガラス状陰影を認めた。β-Dグルカンも260.0pg/mlを高値であったことからニューモシスティス肺炎と診断、標準治療によって治癒を得た。

表1 患者背景

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年齢	72	62	61	80
性別	女	女	女	男
基礎疾患	関節リウマチ	関節リウマチ ベーチェット病	関節リウマチ	悪性リンパ腫
併存症	2型糖尿病 気管支喘息 高血圧症 高脂血症	気管支喘息 高血圧症 高脂血症	2型糖尿病 高脂血症	高血圧症
治療薬剤	プレドニゾロン メトトレキサート インフリキシマブ	プレドニゾロン メトトレキサート インフリキシマブ	プレドニゾロン メトトレキサート サラゾスルファピリジン	リツキシマブ シクロフォスファミド ドキシソルビシン ビンクリスチン プレドニゾロン

表2 各症例の検査データ

	症例1	症例2	症例3	症例4
<b>血液検査</b>				
白血球 ( $\mu\text{l}$ )	6700	10900	8200	7100
好中球 (%)	78.5	81.4	88.9	84.1
リンパ球 (%)	14.8	15.0	6.8	8.2
リンパ球実数 ( $\mu\text{l}$ )	991	1635	557	582
CRP (mg/dl)	8.68	12.63	9.33	22.5
LDH (IU/l)	330	402	271	744
$\beta$ -D グルカン (pg/ml)	66.5	159.1	41.1	260.2
KL-6 (U/ml)	872	262	390	442
SP-D (ng/ml)	309.1	101.1	129.7	ND
<b>気管支肺胞洗浄液</b>				
洗浄部位	右上葉	未施行	右中葉	未施行
細胞分画 (%)				
好中球	33.2		26.6	
リンパ球	39.4		39.2	
組織球	27.4		34.2	
好酸球	0.0		0.0	
CD4/CD8 比	2.7		1.0	
グロコット染色	(-)		ND	

### Ⅲ、考案

病床数190床の当院で、平成20年度上半期に比較的高頻度の低い疾患であるニューモシスティス肺炎を4症例経験した。3症例は当院の症例、1症例は他院からの紹介症例である。4症例ともHIV抗体は陰性であり後天性免疫不全症候群（AIDS）は否定された。疾患背景としては、3症例（当院2症例、他院1症例）は関節リウマチ治療中、1症例は悪性リンパ腫化学療法中であった。いずれも重症には至らず、ST合剤とプレドニン併用の標準治療によって治癒を得た。

今回経験した症例のうち3症例の背景疾患であった関節リウマチの治療現場では、従来の抗リウマチ薬に加えて、メトトレキサートや腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ）に対する生物学的製剤であるインフリキシマブやエタネルセプトが頻用されるようになり、これまで以上に免疫抑制効果が強化された治療内容となっている。このため易感染性による感染症合併のリスクが高まり、ニューモシスティス肺炎などの日和見感染症合併のリスクも必然的に高まっている。インフリキシマブ治療ではメトトレキサート併用が義務づけられているため、とくに免疫抑制効果が強い。今回の3症例の関節リウマチ症例のうち、2症例でメトトレキサートを併用してインフリキシマブ治療が

なされていた。関節リウマチに対するインフリキシマブやエタネルセプトなどの生物学的製剤治療が保険適応となつて以来、ニューモシスティス肺炎合併の報告が増加しており、臨床家にはその兆候の早期発見と早期対応が要求される。同時に、関節リウマチ治療において、ニューモシスティス肺炎に対する標準的予防対策の確立が急務と考えられる。

1900年代末、CD4<sup>+</sup>Tリンパ球が減少する疾患である後天性免疫不全症候群（AIDS）における致死的合併症として、ニューモシスティス肺炎（当時はカリニ肺炎）は医療界で広く知られる疾患となった。これをきっかけとして、移植医療や膠原病治療などにおける免疫抑制治療やステロイド治療によっても、ニューモシスティス肺炎を合併することが広く認識されるようになった。

AIDS治療ガイドラインにおいては、末梢血液中のCD4<sup>+</sup>Tリンパ球が200/ $\mu\text{L}$ 以下になればニューモシスティス肺炎合併リスクが高まるため、その時点で予防治療を導入することが推奨されている。その方法は連日1錠あるいは週3日各2錠のST合剤内服、あるいは3～4週に1度のペンタミジン吸入である。

一方、免疫抑制治療やステロイド治療における細胞性免疫低下は、AIDSにおける細胞性免疫低下と必

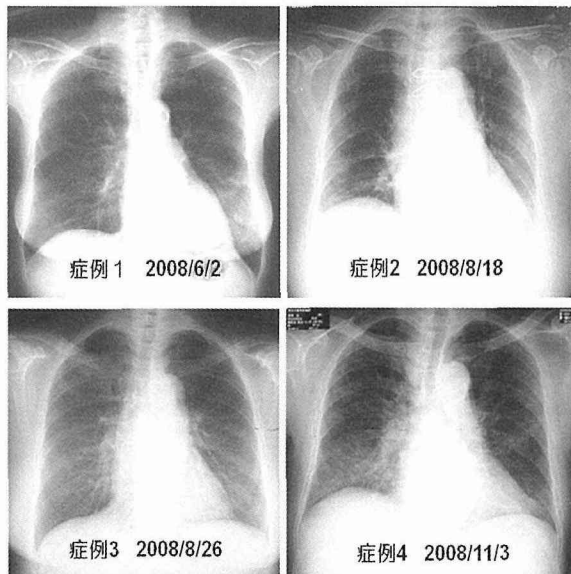


図1 各症例の胸部正面写真： 症例1, 2ではほとんど異常が指摘できない。症例3, 4は両肺にスリガラス状の淡い浸潤影が認められる。

ずしも病態が一致しないこともあり、ニューモシスティス肺炎発症リスクとその予防については、いくつかの臨床研究が報告されているものの、未だ定見が得られていないというのが現状である。従って、臨床家は経験的に予防投与の開始あるいは終了のタイミングを判断せざるをえない。

今回経験した3症例の背景疾患である関節リウマチにおいては、従来、メトトレキサート投与中のST合剤投与は、2剤とも葉酸代謝拮抗作用があるため慎重または禁忌とされてきた。そのため、ほとんどの施設では、関節リウマチ治療と同時にニューモシスティス肺炎を予防するという治療概念に乏しい。しかし、ニューモシスティス肺炎合併の報告が増加してきているからには、その予防措置の確立は急務である。近年、フォリアミンによる葉酸補充を併用することで、メトトレキサート投与中も安全かつ有効にST合剤によるニューモシスティス肺炎発症予防が継続できたという報告もあり、今後検討を要する課題である。

悪性リンパ腫などの血液疾患においては、疾患自体と化学療法により細胞性免疫が障害されるため、ニューモシスティス肺炎発症のリスクが高まると考えられる。しかし、これまで血液疾患治療中のニューモシスティス肺炎発症に関してある程度の規模の臨床検討はなく、散発的な症例報告に留まる。従って、現時点では、標準的な悪性リンパ腫治療プロトコルにはニューモシスティス肺炎予防は組み込まれてはいない。今回当院で経験した症例4は、その後R-CHOP療法を継続して本稿執筆現在8コース目まで終了しているが、ST合剤予防投与を併用することで、その後ニューモシスティス肺炎は合併していない。本症例の経験からは、血液疾患の化学療法においても、ST合剤予防投与が標準的治療プロトコルに組み込まれても良いのではないかと考えられる。

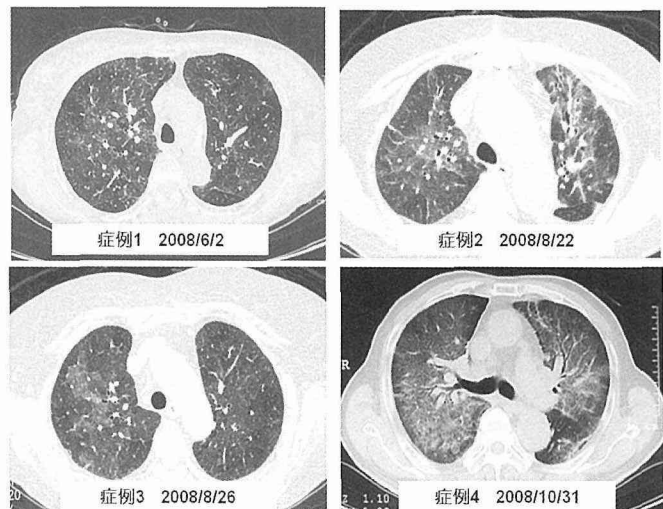


図2 各症例の胸部CT画像： いずれも症例においても「地図状」のスリガラス状影あるいはモザイク状のスリガラス状影など、この疾患の特徴的なパターンが認められる。

#### IV、結語

比較的発症頻度の低い疾患であるニューモシスティス肺炎を半年間で4例経験した。3例は関節リウマチ、1例は悪性リンパ腫の治療中であった。免疫抑制効果の強い治療を導入している関節リウマチ症例や、化学療法中の悪性リンパ腫症例においては、ニューモシスティス肺炎合併のリスクを常に念頭におき、ST合剤予防投与も検討する必要があると考えられる。

#### 【参考文献】

皆川俊介, 高柳昇, 原健一郎ほか: ニューモシスティス肺炎とMTX肺炎を併発した関節リウマチの1例. 日呼吸会誌, 46(3): 237-242, 2008

Komano Y, Harigai M, Koike R, et al: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: A retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Mar 15;61(3):305-12.